

PMDAの取り組みについて

独立行政法人医薬品医療機器総合機構
スペシャリスト(生物統計担当)
安藤 友紀

2021/03/11

東京大学AMED生物統計家育成事業シンポジウム

2

概要

- レジストリデータ活用に向けたPMDAの取り組み
- AMED研究「医薬品の開発における、品目横断的な臨床試験データ解析及び疾患レジストリデータ解析の活用に関する研究」の活動と今後の取り組み

概要

- レジストリデータ活用に向けたPMDAの取り組み ←
- AMED研究「医薬品の開発における、品目横断的な臨床試験データ解析及び疾患レジストリデータ解析の活用に関する研究」の活動と今後の取り組み

2021/03/11

東京大学AMED生物統計家育成事業シンポジウム

3

レジストリデータの承認申請等の活用に向けて

<背景>

- レジストリデータの活用について、「日本再興戦略」(平成27年6月30日閣議決定)において、新たな臨床開発の手法の構築を進めることにより、国内開発を促進するため、クリニカル・イノベーション・ネットワークの構築を進める旨が決定された。
- それ以降、個々の疾患レジストリの構築やCINの推進にあたり検討すべき事項の整備が進められ、レジストリを活用する産学協同の研究開発等の支援が行われている。

レジストリに関する新たな相談枠の設置(2019年度)

- レジストリ活用相談
- レジストリ信頼性調査相談
- レジストリ使用計画相談

レジストリデータを承認申請等に用いる場合のガイドライン作成(2019年度～2020年度)

- 承認申請等におけるレジストリの活用に関する基本的考え方について
- レジストリデータを承認申請等に利用する場合の信頼性担保のための留意点

2021/03/11

東京大学AMED生物統計家育成事業シンポジウム

4

レジストリに関する相談

2019年4月に実施要綱を改正(医薬品、医療機器、再生医療等製品)

相談の種類	相談対象者	相談先	相談内容
レジストリ活用相談	アカデミア	信頼性保証部／医療機器調査基準部	承認申請又は再審査・使用成績評価申請への活用を前提とした計画の考え方及びその際のレジストリの質向上及び信頼性確保のための一般的な考え方を助言するもの
レジストリ信頼性調査相談	開発企業等	信頼性保証部／医療機器調査基準部	レジストリを用いた承認申請又は再審査・使用成績評価申請を予定している個別品目について、申請前又は製造販売後調査開始前にそのレジストリの信頼性について確認及び助言を行うもの
レジストリ使用計画相談(注)	開発企業等	各審査部	承認申請又は再審査申請において、個別品目の有効性及び安全性の評価にあたり、レジストリを活用したい場合に、当該レジストリの使用計画について、活用目的に即した使用の妥当性及び評価項目の充足性等を相談するもの

注: 医薬品と再生医療等製品の場合のみ(医療機器については、臨床試験要否相談で対応)

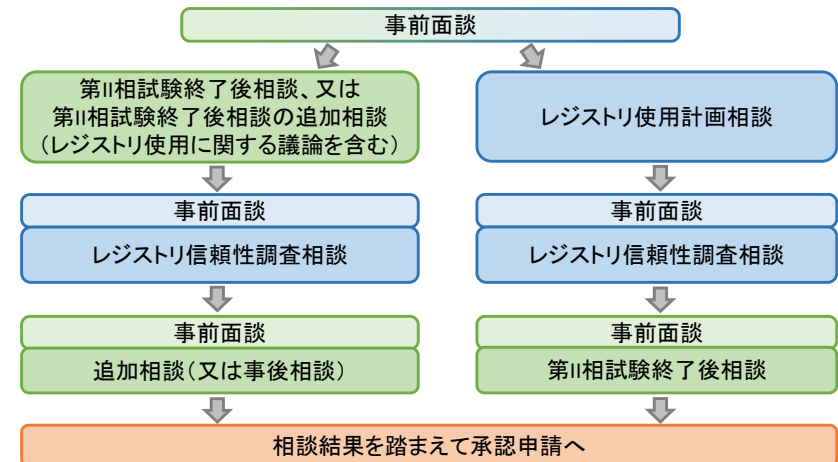
2021/03/11

東京大学AMED生物統計家育成事業シンポジウム

5

相談制度を活用した申請のイメージ(医薬品)

例) 第III相試験での有効性評価(希少疾患、特定の患者集団での有効性等)にあたり、レジストリを使用する場合



2021/03/11

東京大学AMED生物統計家育成事業シンポジウム

6

レジストリの使用に関するガイドライン(案)

レジストリデータを承認申請等に用いる場合のガイドラインとして、以下のガイドラインを作成

- 「承認申請等におけるレジストリの活用に関する基本的考え方について」
- 「レジストリデータを承認申請等に利用する場合の信頼性担保のための留意点」

最近の状況

- それぞれ、2020年12月21日からパブリックコメントを開始(～2021年1月29日)
- パブリックコメントを踏まえて、現在、最終化(通知化)に向けた準備中

本日は「承認申請等におけるレジストリの活用に関する基本的考え方について」(案)の内容について紹介

2021/03/11

東京大学AMED生物統計家育成事業シンポジウム

7

基本的考え方(案)の構成

- 背景と目的
- 現状と課題
- 適用範囲
- 承認申請等にレジストリデータを活用する場合について
- 一般的に考慮すべき点について
- 臨床試験においてレジストリデータを外部対照等として承認申請等における有効性及び／又は安全性の評価に活用する場合に考慮すべき内容について
- レジストリデータに含まれる医薬品、医療機器及び再生医療等製品等のデータを承認申請等における有効性及び／又は安全性の評価に活用する場合に考慮すべき内容について
- おわりに
- 用語の定義
- 参考文献

経緯や適用範囲

活用事例

具体的な留意点

2021/03/11

東京大学AMED生物統計家育成事業シンポジウム

8

1. 背景と目的

背景

- 製造承認にあたってはランダム化比較試験が重要であるが、希少疾病のように比較試験の実施が困難な場合には、非対照試験と外部対照を用いた評価が例外的に行われてきた
- 実際の医療環境下で取得されたデータであるRWD活用の国際的な動きが活発化している背景や、本邦におけるRWD活用の取組みとして、これまでは製造販売後の安全性監視活動における医療情報データベースの活用について、取組みが行われてきた
- レジストリデータの活用について、国内での臨床開発を促進するために、CINの構築を進め、レジストリを活用する支援が行われている

本ガイドラインの目的

- 以上の背景を踏まえ、国内外を問わずレジストリデータを承認申請等に活用する場合の基本的考え方を示すこと
- 本通知に示す基本的考え方は、レジストリのみから得られたデータ、レジストリからのデータに他のデータソースからの情報を連結させて補完したデータ等を活用する場合など、レジストリデータを想定している

2021/03/11

東京大学AMED生物統計家育成事業シンポジウム

9

参考) 医薬品に関する国際的な動き - ICH Reflection on "GCP Renovation"

ICH Reflection on "GCP Renovation": Modernization of ICH E8 and Subsequent Renovation of ICH E6
January 2017

Introduction
This paper outlines an approach to potential renovation of the ICH Guidelines related to clinical trial design, planning, management, and conduct. The scope of the renovation would include the current E8 General Considerations for Clinical Trials and the E6 Guideline for Good Clinical Practice. The goal is to provide updated guidance that is both appropriate and flexible enough to address the increasing diversity of clinical trial designs and data sources that are being employed to support regulatory and other health policy decisions. The underlying principles of human subject protection and data quality would remain. ICH believes that the proposal outlined in this reflection paper would largely address concerns recently expressed by some research organizations and an international consortium of health researchers.¹ In a February 2016 letter to ICH, these stakeholders conveyed concerns that the current ICH E6 guideline fails to sufficiently recognize variations in the level of risk for participants in different types of trials and allow corresponding flexibility in managing the risks. Another major concern was related to E6's limited scope. It was felt that a guideline entitled "good clinical practice" should more holistically address the planning and conduct of clinical trials.

https://admin.ich.org/sites/default/files/2019-04/ICH_Reflection_paper_GCP_Renovation_Jan_2017_Final.pdf

2021/03/11

東京大学AMED生物統計家育成事業シンポジウム

10

参考) 医薬品に関する国際的な動き - ICH Reflection on "GCP Renovation"

- 試験のタイプやデータソースの多様化に適切かつ柔軟に対応することが目的
 - 中間解析、外部対照、観察研究、pragmatic trials、等
 - 症例報告書、デジタルヘルスツール、診療報酬データ、患者レジストリ、電子的診療録データベース、等
- ICH E8「臨床試験の一般指針」の近代化、及びそれに引き続くE6(R2)の改定
 - 改定に際しては外部stakeholderの意見を聴取、反映

2021/03/11

東京大学AMED生物統計家育成事業シンポジウム

11

参考) ICH E8(R1)ドラフト版: 「試験データ」

ICH E8(R1)
臨床試験の一般指針
ガイドライン (案)

E8(R1)ドラフト(パブリックコメント)版

5 臨床試験デザインの構成要素

5.1 試験デザイン

5.1.1 対象集団

5.1.2 介入

5.1.3 対照群

5.1.4 反応変数

5.1.5 偏りを低減又は評価する手法

5.1.6 統計解析

5.2 試験データ

「技術(例えば、デジタルヘルスツール)や、電子的な診療録データベース及び患者レジストリを用いたデータは、新たな治験薬の開発又は承認された薬の更なる評価のために貢献し得る。」

注: ガイドライン最終版では構成や文面が変更になる可能性があります

ICH プロセスのステップ2における意見募集のための公開版
(2019年5月8日版)

https://public-comment.e-gov.go.jp/servlet/Public?CLASSNAME=PC_MMSTDETAIL&id=495190053&Mode=0

E8(R1)は現在、パブリックコメントで受領したコメントを受けて最終化中

2021/03/11

東京大学AMED生物統計家育成事業シンポジウム

12

2. 現状と課題

- RWDのデータソースの例
 - 診療記録のデータ
 - レセプトデータ
 - 疾患レジストリのデータ
 - 医薬品、医療機器又は再生医療等製品の製品レジストリのデータ
 - その他の健康状態に関連するデータソースからのデータ
- 臨床試験との違い
 - 実際の医療環境下で取得されるRWDと、適切に管理された環境で実施される臨床試験のデータとはデータの質が異なる
 - 臨床試験は対象患者を限定せざるを得ず情報が限定されるため、RWDを活用することで一般化可能性の観点からは有益となる可能性がある
- RWDを製造販売承認に用いるための課題
 - 有効性／安全性評価のために最適化されたものではない
 - 診療記録などは研究目的のために収集、整理されたデータではない
 - 収集されたデータの品質を考慮する必要がある
 - 後向きの観察研究を行う場合は、望ましい結果が得られるまで計画や解析を行うことが可能であり、データの信頼性、試験デザインや解析の透明性を示すことが重要
- RWDとしてのレジストリ
 - 計画書に基づく評価したい情報の取得や、手順の規定により、データの品質を保証し、十分でない／欠測データを最小限にし、必要であれば追跡情報を集めることが可能
 - ↳ 有効性及び安全性の評価に活用できる可能性があるデータソース
 - 本基本的考え方を考慮の上、レジストリデータを臨床試験の外部対照や臨床成績として用い承認申請等に活用することで、開発が促進されることを期待

2021/03/11

東京大学AMED生物統計家育成事業シンポジウム

13

3. 適用範囲

- 薬機法に基づき、医薬品、医療機器、再生医療等製品において、申請又は届出する事項(承認申請等)のための臨床成績に関する資料に、レジストリデータを活用する場合
 - 承認申請
 - 再審査申請、中間評価の調査申請／使用成績評価申請
 - 再評価申請
 - 条件付き承認や、条件及び期限付承認後の申請
 - 添付文書改訂 等
- 主にレジストリデータを活用する場合を想定しているが、過去に行われた治験のプラセボ群等のデータを活用する場合においても、参照可能な部分はあると考えられる
- 診療記録等のデータを用いる場合も、本基本的考え方に準拠することが可能な部分はあると考えられるため、適宜参照した上で、PMDAが実施する対面助言を活用して事前に相談することが強く推奨される

2021/03/11

東京大学AMED生物統計家育成事業シンポジウム

14

4. 承認申請等にレジストリデータを活用する場合について

医薬品、医療機器及び再生医療等製品の開発においてレジストリデータを活用する場合の活用目的を例示

- (1) 臨床試験計画時における**実施可能性の調査**等にレジストリデータを活用 (活用事例としての記載のみ)
- (2) 臨床試験においてレジストリデータを**外部対照**等として承認申請等における有効性及び／又は安全性の評価に活用
- (3) レジストリを**臨床試験の補完又は代わり**として承認申請等における有効性及び／又は安全性の評価に活用 申請者が承認申請等のための臨床成績に関する資料で、有効性及び／又は安全性の説明にレジストリデータを活用する場合
- (4) **条件付き承認**を受けた医薬品及び医療機器、並びに**条件及び期限付承認**を受けた再生医療等製品における評価にレジストリデータを活用
- (5) **製造販売後**における有効性及び／又は安全性の評価にレジストリデータを活用

2021/03/11

東京大学AMED生物統計家育成事業シンポジウム

15

4. 承認申請等にレジストリデータを活用する場合について

(2) 臨床試験においてレジストリデータを外部対照等として承認申請等における有効性及び／又は安全性の評価に活用

- 基本的には、**ランダム化比較試験が実施可能な疾患又は介入については、エビデンスの質を考慮し、承認申請のための有効性及び安全性の主要な根拠となる試験としてランダム化比較試験を実施すべき**
- ただし、**患者数が少ない希少疾病や小児疾病を対象とする場合等、対照群を含むランダム化比較試験が困難である場合、以下のような活用の可能性が考えられる**
 - レジストリデータを**外部対照**として活用
 - 臨床試験の**有効性の閾値等の設定根拠の一つとして活用**
- 比較可能性等の試験デザインの観点、データの完全性、正確性等の観点から、比較試験を実施する場合に比べてデータの質が異なる可能性があり、有効性及び安全性の評価に影響を及ぼすことも考えられるため留意が必要

2021/03/11

東京大学AMED生物統計家育成事業シンポジウム

16

4. 承認申請等にレジストリデータを活用する場合について

(3)レジストリを臨床試験の補完又は代わりとして承認申請等における有効性及び／又は安全性の評価に活用

- 活用方法の例
 - 国内既承認医薬品及び再生医療等製品において、臨床試験の補完として用い、適応拡大や添付文書改訂を行う
 - 例)既承認時に、臨床試験の組入れが一部の患者層に限られていたため、用法・用量の記載が臨床試験の組入れに基づき設定される又は添付文書(例えば、効能又は効果に関連する注意)において投与対象が制限される
 - 国内既承認医療機器において、臨床試験の代わりとして用い適応拡大等を行う
 - 例)小児・希少疾病や、国民の健康に重大な影響があり、迅速な対応が社会的に要請されている緊急性の高い疾病のため、十分な被験者が確保できず、臨床試験の実施が困難な場合
 - 臨床試験で得られたデータに加えてレジストリから得られたデータを利用して、承認申請等において、有効性及び／又は安全性を補足的に説明する
- レジストリデータの活用により一般化可能性が高まる可能性がある一方、臨床試験を実施する場合に比べ、データの質が異なる可能性があり、有効性及び／又は安全性の評価に影響を及ぼすこと等も考えられるため留意が必要

2021/03/11

東京大学AMED生物統計家育成事業シンポジウム

17

4. 承認申請等にレジストリデータを活用する場合について

(4)条件付き承認を受けた医薬品及び医療機器、並びに条件及び期限付承認を受けた再生医療等製品における評価にレジストリデータを活用

- 活用方法の例
 - レジストリ内で医薬品、医療機器及び再生医療等製品の使用例と非使用例とを比較して有効性及び／又は安全性を説明
 - 臨床上客観的な転帰(例えば、全死亡、腫瘍サイズ)のように、試験治療を知っていても評価に対する影響がほとんどない転帰を利用して、レジストリデータを用いて有効性及び／又は安全性を説明

2021/03/11

東京大学AMED生物統計家育成事業シンポジウム

18

4. 承認申請等にレジストリデータを活用する場合について

(5)製造販売後における有効性及び／又は安全性の評価にレジストリデータを活用

- 活用方法の例
 - 実臨床下において疾患レジストリ内で医薬品、医療機器及び再生医療等製品の使用例と非使用例とを比較して有効性及び／又は安全性を説明
 - 製品レジストリにおいて医薬品、医療機器及び再生医療等製品の有効性及び／又は安全性を説明
- 承認条件として付されている全症例を対象とした使用成績調査において、検討事項のすべての評価をレジストリを用いて行うことを考える場合には、当該レジストリに当該製品が使用された全症例が登録されることを説明する必要がある

2021/03/11

東京大学AMED生物統計家育成事業シンポジウム

19

5. 一般的に考慮すべき点について

一般的な留意事項として以下を解説

- (1)個人情報の保護に関する配慮及び患者の同意
- (2)活用するレジストリデータの信頼性
- (3)活用するレジストリデータの適切性
- (4)レジストリを構築する者(レジストリ保有者)との早期からの協議

2021/03/11

東京大学AMED生物統計家育成事業シンポジウム

20

5. 一般的に考慮すべき点について

(1) 個人情報の保護に関する配慮及び患者の同意

- 「レジストリデータを承認申請等に利用する場合の信頼性担保のための留意点」を参照

(2) 活用するレジストリデータの信頼性

- レジストリデータを承認申請等における有効性及び安全性の主要な根拠として用いる場合は、信頼性が相応に担保されている必要があるため、PMDAが実施する対面助言を活用することが推奨される

5. 一般的に考慮すべき点について

(3) 活用するレジストリデータの適切性

- 活用するレジストリデータの適切性について、以下の点を説明する必要がある
 - 活用目的に応じて、使用するレジストリを選択した妥当性
 - 特に後向きの観察研究においては、望ましい結果が得られるまで複数回にわたり試験デザインの要素を変えて計画や解析を行うことが可能であることから、当該観点からの適切性
 - 外国のレジストリデータを利用する場合、ICH E5ガイドラインを参考に、日本人へ外挿することの妥当性等の検討
- PMDAが実施する対面助言を活用することが推奨される

(4) レジストリを構築する者(レジストリ保有者)との早期からの協議

- 承認申請等でレジストリデータを活用することを検討している申請者は、早い段階から、利用可能なレジストリの調査を行う等して、レジストリ保有者と早期から協議することが重要

6. 臨床試験においてレジストリデータを外部対照等として承認申請等における有効性及び／又は安全性の評価に活用する場合に考慮すべき内容について

- 治療効果の推定・群間比較にあたりバイアスが生じる可能性があることから、以下の点を考慮する必要がある
 - (1) レジストリの患者集団
 - (2) 評価項目
 - (3) 評価期間
 - (4) 統計手法
 - (5) 自然歴の観察研究のタイプ(前向き、後向き)
- 注意: 考慮すべき点として提示している内容は、全ての状況で必要不可欠な点を示しているわけではなく、また、各々の点について、どの程度の厳密さが必要かについては状況による
- 活用目的(承認申請、製造販売後の調査等の評価か、外部対照や補足的説明か、等)により必要とされるデータの範囲が異なるため、活用にあたりPMDAが実施する対面助言を活用することが強く推奨される

6. 臨床試験においてレジストリデータを外部対照等として承認申請等における有効性及び／又は安全性の評価に活用する場合に考慮すべき内容について

(1) レジストリの患者集団

- 外部対照とする集団について、疾患の重症度、罹病期間、前治療等、結果に影響を与える可能性のある因子が、新たに実施する臨床試験の治療群と類似している必要がある
 - 両集団の患者背景が同様であること
 - 結果として患者背景が類似していても、レジストリと臨床試験で登録条件に違いがある場合にはその影響が軽微で、評価に際して適切な集団であることを確認する必要がある
- 事前に統計解析計画を策定し、患者の抽出条件を明確にした上で、有効性及び安全性を評価するにあたって恣意的なデータ抽出でないこと等を説明する必要がある
 - 用いるレジストリが、臨床試験の対象集団を代表する活用目的に即したレジストリであること、臨床試験及びレジストリの患者集団の分布について説明する必要がある
- その他の留意点
 - レジストリデータの収集時期と臨床試験の実施時期が異なることによる(疾患の定義や診断基準の変更、治療体系の相違等による)比較可能性への影響
 - 臨床試験のプラセボ群のデータと自然歴のデータを併せて評価する場合は、その妥当性の説明が必要
 - 臨床試験と同時期にレジストリのデータを収集する場合に、比較可能性が十分説明可能か

6. 臨床試験においてレジストリデータを外部対照等として承認申請等における有効性及び／又は安全性の評価に活用する場合に考慮すべき内容について

(2) 評価項目

- レジストリにおいて収集される評価項目が明確に定義されていない又は評価方法が統一されていない場合等には、臨床試験で収集される評価項目との比較が困難
 - 臨床試験で用いられる評価項目がレジストリデータにおいても臨床試験と同様の基準で収集されているのか等、評価項目の妥当性について十分に説明する必要がある
- 評価項目が主観的評価である場合、下記の観点から、臨床試験からのデータとレジストリからのデータとの比較に影響を与える懸念があるため、評価が困難となる可能性が高い。そのため、評価項目の妥当性について慎重に検討する必要がある。
 - 臨床試験では二重盲検比較試験としての実施や、評価者トレーニングを行う等、バイアスを軽減する方策が検討される。
 - 一方、レジストリデータを外部対照とする場合、評価者トレーニング等のバイアスを軽減する方策を行ったとしても、治療に対する意識や心理状態等により、被験者や測定者によるバイアスが生じる可能性がある。

2021/03/11

東京大学AMED生物統計家育成事業シンポジウム

25

6. 臨床試験においてレジストリデータを外部対照等として承認申請等における有効性及び／又は安全性の評価に活用する場合に考慮すべき内容について

(3) 評価期間

- 評価項目によっては長期間の評価が必要となるため、データ収集体制に注意が必要
- 前向き及び後向きのいずれにおいても、患者ごとの評価時期の違いが比較可能性を大きく損なう場合、データ収集の質が一貫性を欠いている場合には、外部対照としての比較が困難となる場合がある
- 外部対照として用いる場合に、ベースラインの規定についても事前の規定が必要

(4) 統計手法

- 評価に用いるデータの特徴を十分に吟味した上で、活用目的に応じて最も適切な統計手法を選択する必要がある
- 統計解析計画書を策定し、用いる統計手法と有効性／安全性の判断基準を明記するべき
- 欠測データの取扱いについても統計解析計画書に記述するべき
- 感度分析の手法を用いる等により、想定され得るバイアスが、結果とそれに基づく有効性評価に与える影響の程度を検討することが重要
- 選択した統計手法についてはその妥当性の説明が必要

2021/03/11

東京大学AMED生物統計家育成事業シンポジウム

26

6. 臨床試験においてレジストリデータを外部対照等として承認申請等における有効性及び／又は安全性の評価に活用する場合に考慮すべき内容について

(5) 自然歴の観察研究のタイプ(前向き、後向き)

- 前向きと後向きの観察研究の特徴を基に、レジストリの使用可能性を説明
 - レジストリが新たに構築される、あるいは既存のレジストリの仕組みを利用して前向きにデータが取得される場合、以下を総合的に考慮することで、レジストリを使用できる可能性が高い
 - 比較したい評価項目や患者に関する他のデータが収集可能
 - 疾患の定義、重症度分類及び治療体系は標準的で最新のものが一貫して使用可能
 - 統一された医学用語や測定方法を用いることが可能
 - 計画書や手順書が事前に作成可能
 - 患者間で一貫したスケジュールで評価を行うことが可能
 - 担当医師に標準的な手順(臨床評価等)が提供可能
 - 収集される情報の項目が患者間で一貫して収集可能
 - 発症時期、前治療歴、治療経過、使用薬剤、基礎治療等の情報が収集可能
 - 前向き、後向きのいずれでも、有効性／安全性の評価に影響を与える以下のようないかなる要因で評価への影響が大きい場合、レジストリの使用が制限される又は困難
 - 収集されるべき評価項目や患者に関する他のデータが収集されていない場合
 - 医療用語の時間による変化や施設間で一貫しないため、統一した用語の適用が困難な場合
 - 患者ごとの評価時期の違いにより比較可能性を大きく損なう場合
 - レジストリに含まれる患者と臨床試験の対象とする患者に乖離がある場合
 - 患者の記録が疾患又は症状の発症、診断根拠、重症度及び治療経過等を特定するのに十分ではない場合

2021/03/11

東京大学AMED生物統計家育成事業シンポジウム

27

7. レジストリデータに含まれる医薬品、医療機器及び再生医療等製品等のデータを承認申請等における有効性及び／又は安全性の評価に活用する場合に考慮すべき内容について

レジストリデータに含まれる製品のデータを用いて、有効性／安全性を評価する場合の活用事例を例示し、考慮すべき点を説明

- (1) レジストリデータに含まれる医薬品、医療機器及び再生医療等製品のデータを承認申請等における有効性及び／又は安全性の評価に活用する場合の活用事例
- 8つの活用事例を例示
 - 有効性／安全性の評価の際は、実施された臨床試験成績及び用いる予定のレジストリデータからのエビデンスを総合的に考慮することが重要
 - 活用目的により必要とされるデータの範囲が異なるため、活用に当たりPMDAが実施する対面助言を活用することが強く推奨される

以下、考慮すべき点

- (2) 評価対象の患者集団
- (3) 評価項目
- (4) 評価期間
- (5) 統計手法(6. (4)と同じ)

2021/03/11

東京大学AMED生物統計家育成事業シンポジウム

28

(2) 評価対象の患者集団

- レジストリデータから患者集団を抽出する際には、データの活用目的に応じて適切な患者集団を抽出する必要がある
- 抽出する情報として、有効性及び安全性評価に重要な影響を与える可能性のある因子の情報が挙げられる
 - 年齢、性別、疾患の重症度等の患者背景の情報
 - 評価に影響を与える可能性のある治療や使用薬剤等
 - 医療機器については、各医療機器の特性等に応じて評価に必要と想定される製品情報(製品名やサイズ等の製品を特定できる情報や使用個数等)
- レジストリデータを評価の主要なデータとして活用する際には、6. (1)にあるように、事前に統計解析計画を策定し、患者の抽出条件を明確にした上で、有効性及び安全性を評価するにあたり恣意的なデータ抽出でないこと、評価すべき患者層が含まれていること等を説明する必要がある
- 抽出に際しては、6. (5)にあるように、レジストリに入力された各項目の定義や医学用語や測定方法に関しても評価に用いる妥当性等を説明する必要がある

(3) 評価項目

- レジストリデータから特定の評価項目を抽出するにあたり考慮すべき点は、基本的には6. (2)と同様
- 以下の観点等から、データの活用目的に応じて適切な評価項目が選定されたことの説明が必要
 - 各項目の定義や評価方法が活用目的に照らして十分な程度統一されているか
 - 各施設で定義や評価方法に則って検査・治療の情報がレジストリに登録されているか
 - 有効性／安全性を評価するために適切な評価時期のデータが含まれるか
- 欠測データがある場合には、有効性及び安全性に対する評価への影響の程度の説明が必要

(4) 評価期間

- 基本的には6. (3)と同様であり、その製品の特徴や目的に応じて、治療後のフォローアップにおける評価が必要となる場合がある
- 患者ごとの評価方法が活用目的に照らして十分な程度揃うように、評価時期やフォローアップのタイミングの幅があらかじめ規定されていることが望ましい

8. おわりに

- 本通知は、現時点の考え方を示したものの
- 今後、レジストリの活用経験の蓄積、医療情報通信技術の進歩等により、現時点で認識されている様々な課題も解決されていくものと思われる
- 今後はこれらの状況変化に的確に対応するとともに、レジストリの活用がさらに進むことを期待

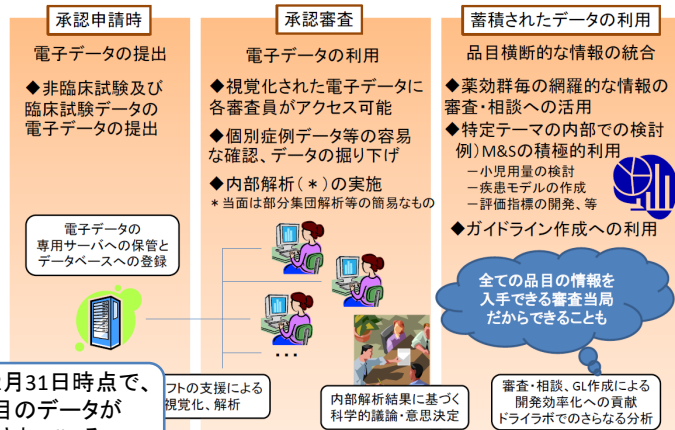
概要

- レジストリデータ活用に向けたPMDAの取組み
- AMED研究「医薬品の開発における、品目横断的な臨床試験データ解析及び疾患レジストリデータ解析の活用に関する研究」の活動と今後の取組み



申請電子データの提出と蓄積

2016年10月から医薬品承認申請時の臨床試験個別症例データの電子的提出が始まり
PMDAでは提出された臨床試験データが蓄積されてきている



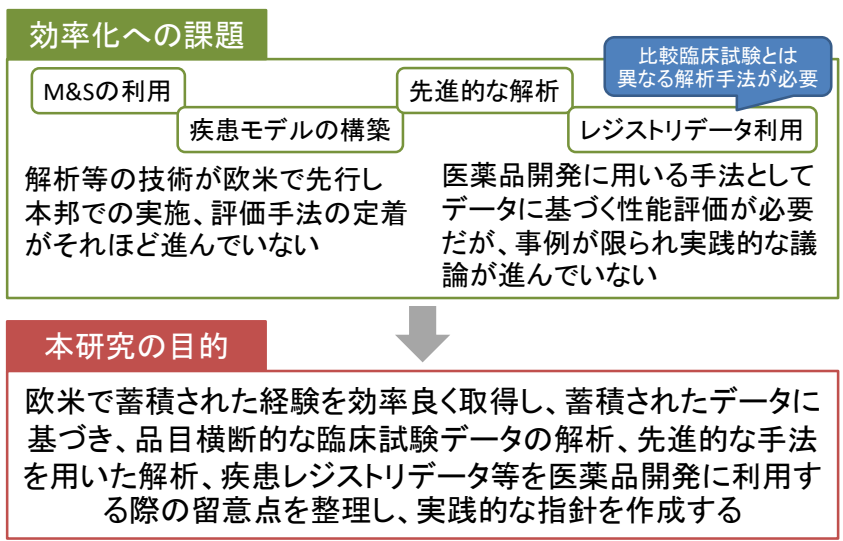
<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/about-reviews/p-drugs/0003.html>

医薬品開発の効率化

医薬品の開発に関して、臨床試験データや臨床試験以外で得られるデータを、先進的な解析手法を活用して開発の効率化に繋げる試みが行われている

- Modeling & Simulation (M&S) の利用による開発の効率化
 - 薬物用量、曝露量と臨床反応の関係性に関するモデルを構築し、最適な臨床試験条件等を予測
- 品目横断的な臨床試験データによる疾患モデルの構築
 - 同一疾患の複数の医薬品に関する臨床試験データに基づき疾患モデルを構築し、開発に利用
- 臨床試験データの先進的な解析手法の開発・提案
 - 国際共同治験でのベイズ流統計手法を利用した効果の推定
- レジストリデータの医薬品開発への利用
 - 疾患レジストリを構築し、レジストリデータを臨床試験データと共に医薬品開発に利用

効率化への課題と本研究の目的



研究の実施方法

- ① 欧米の規制当局・アカデミアとの連携により、先進的解析技術の取得及び先端の研究経験に関する情報収集を行う
- ② 蓄積された複数品目の申請電子データ(被験者レベルの臨床試験データ)を利用して、課題整理、手法の性能評価を行う
 - M&S、疾患モデル等のpharmacometrics領域の解析に関する課題抽出・整理
 - 複数品目の国際共同治験データに基づく解析手法の性能評価
- ③ 臨床試験データから、レジストリデータの特徴を考慮した模擬的なデータを作成し、レジストリデータの解析の留意点の整理、手法の性能評価を行う
- ④ 情報収集及びデータを用いた検討に基づき、医薬品開発に資する内容を指針としてまとめる

本研究の特徴

- 欧米で先行する技術の情報の関係者への提供
 - 招聘した海外専門家によるセミナー等は、PMDA外の関連領域の関係者にも提供
- 申請時に提出される臨床試験データを利用した検討
 - 複数の品目に関する、医薬品開発に用いられた実際の臨床試験の被験者レベルのデータが利用可能
- 医薬品開発に資する指針の作成
 - 海外規制当局や国内外の産学との議論を踏まえた、データを用いた検討に基づく、国際的に整合性のある実践的な指針の作成
 - 例えば「留意事項」という形で、主要な留意点をタイムリーに提供することも検討

2021/03/11

東京大学AMED生物統計家育成事業シンポジウム

37

期待される成果

先進的な技術の定着、促進

欧米で蓄積された経験、技術を取得し、国内関係者への提供を行うことにより、本邦における先進的な技術に関する活発な議論、定着、及び利用の促進に繋がる

効率的な医薬品開発の促進

先進的な手法を利用することが可能な状況や、利用の際の留意点について整理した指針を作成することにより、医薬品開発において先進的な手法の適切な利用が進み、効率的な開発に繋がる

本邦における画期的新薬の早期の創出と国際競争力の向上

2021/03/11

東京大学AMED生物統計家育成事業シンポジウム

38

実施状況

- 全般
 - 臨床試験データを含む臨床データの品目横断的な利用に関連した、公表文献及び規制当局の最新の動向に関する一般的な調査や、関連学会への参加による情報収集
- 生物統計領域（国際共同治験データのベイズ流手法による解析）
 - 各地域の効果の推定方法として、ICHガイドライン（E17）に記載された「shrinkage estimates」に関連する手法の利用を検討
 - ベイズ流手法を含む解析方法に関する文献検索と内容の精査を行い、提案されている手法について、シミュレーションデータを用いた予備的な検討を経て、蓄積された申請電子データへの適用により性能を評価
 - 実施された審査との比較や審査部からの意見を踏まえた留意点をまとめている
- 生物統計領域（レジストリデータの解析手法の検討）
 - レジストリデータを対照群として用い単群の臨床試験データと比較する状況を想定
 - 以下を実施予定であったが、新型コロナウイルス感染拡大により、海外規制当局等とのやりとり、PMDA内のリソース確保等が困難となり、現時点では未実施
 - 海外事例の調査に基づく海外関係者との議論
 - 申請電子データを用い、実際のレジストリデータの特徴を考慮した模擬的データを作成した上で、レジストリデータを対照群として臨床試験データとの比較を行う各種手法を適用し、性能評価を行う
- Pharmacometrics領域
 - 薬効マーカーの探索やプラセボ反応モデル等を含む疾患モデルの検討を想定し、横断的解析実施時の留意点等を検討
 - 関連する事項に関する、海外研究者やFDA関係者との議論
 - 当該領域に関する、国内の医薬品開発に関わる産官学の関係者向けのセミナーを企画

2021/03/11

東京大学AMED生物統計家育成事業シンポジウム

39

関連セミナーの開催予定（今月）

PMDAワークショップ「Role of Model Informed Drug Development」の開催について

独立行政法人医薬品医療機器総合機構(PMDA)は、「Model Informed Drug Development (MIDD)」をテーマに、PMDAワークショップを開催いたします。

近年の医薬品開発では、モデリングとシミュレーション (Modeling & Simulation; M&S) を活用した開発戦略及び定量的意思決定が、より科学的で合理的な医薬品評価及び開発促進の観点から注目されております。本ワークショップでは、欧米及び国内の産官学の演者により、各組織でのMIDDに対する取り組みや医薬品開発におけるM&Sの活用事例等、最新の知見が共有されます。

なお、本ワークショップの開催費用は国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED)の医薬品等規制調和・評価研究事業の支援によって行われます。

日時

2021年3月24日(水) 9:30~17:30

開催形式

オンライン (Zoomウェビナー)

<https://www.pmda.go.jp/review-services/symposia/0119.html>

2021/03/11

東京大学AMED生物統計家育成事業シンポジウム

40

資料の無断使用・無断転載を禁止します。

今後の展望

- レジストリデータの承認申請等への活用については、実際の相談事例や、発出されるガイドラインに基づく議論等が増加すると考えている。
- 申請電子データについては、(AMED研究の有無にかかわらず)今後も審査・相談に関連する事項に関する検討に利用し、医薬品開発に還元していくことを考えている。
 - 特に、比較的新規の解析手法の性能評価や、レジストリの利用を含む臨床試験の特定の状況に関する検討には有用と考えている。
- 今後も実際の審査・相談経験やPMDA内部での検討を踏まえ、レジストリデータを含むRWD活用時の留意点等に関する積極的な議論や、事例の共有等に努めたい。